



# Evaluación clínica de pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

## RESUMEN

**Antecedentes:** el cáncer de mama es la segunda causa más común de diagnóstico de malignidad asociada con el embarazo, la aparición de cáncer de mama en el embarazo representa un reto diagnóstico y terapéutico.

**Objetivo:** evaluar clínicamente a las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo.

**Material y método:** estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado con base en la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado con el embarazo, que acudieron a la consulta externa de Oncología Médica de una unidad médica de alta especialidad. El análisis estadístico fue descriptivo.

**Resultados:** se obtuvieron las variables de 15 expedientes clínicos, edad promedio de  $33.3 \pm 5.5$ , antecedentes de tabaquismo positivo en 3 de 15; 2 de 15 utilizaron hormonales orales. La edad al primer embarazo fue de  $25.8 \pm 7.0$  años. Proporcionaron lactancia materna 4 de 15 pacientes. La valoración médica inicial se efectuó a los  $7.5 \pm 7.7$  meses posteriores al inicio de los síntomas. La corroboración diagnóstica se realizó en 9 de 15 pacientes por biopsia trucut; en 4 de 15 por biopsia excisional; en 2 de 15 biopsia por aspiración con aguja fina; 3 de 15 estaban en etapa clínica II A, 8 de 15 en etapa III A, 2 de 15 en etapa III B, y 1 de 15 en etapa IV. Seis pacientes recibieron quimioterapia durante el embarazo en el segundo y tercer trimestres, y tres pacientes se operaron. En 8 de 15 pacientes la respuesta al tratamiento fue sin evidencia de enfermedad, 5 de 15 evolucionaron a la muerte y 2 de 15 tuvieron recurrencia ósea.

**Conclusión:** incluso en los grandes centros oncológicos la experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo es limitada. El tratamiento quirúrgico y médico no debe diferirse. Para evaluar adecuadamente los factores asociados con el tratamiento y pronóstico se requieren más estudios.

**Palabras clave:** cáncer de mama, embarazo, quimioterapia en el embarazo.

## Clinical evaluation of patients with breast cancer and pregnancy

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is the second most common malignancy diagnosed in pregnancy. Breast cancer in pregnancy represents a challenge in diagnosis as well as in treatment.

Wendoline Rojo-Contreras<sup>1</sup>

Ricardo Balderrama-Ibarra<sup>2</sup>

Efraín Salas-González<sup>3</sup>

Mario Salazar-Páramo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México.

<sup>2</sup> División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Oncología médica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>4</sup> División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Departamento de Fisiología y Programa de Posgrado en Farmacología, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: febrero 2015

Aceptado: marzo 2015

## Correspondencia

Dr. Mario Salazar-Páramo

Belisario Domínguez 1000

44349 Guadalajara, Jalisco, México

msalazpa@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Rojo-Contreras W, Balderrama-Ibarra R, Salas-González E, Salazar-Páramo M. Evaluación clínica de pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2015;83:213-219.

**Objective:** To evaluate clinically patients with breast cancer in pregnancy.

**Material and methods:** Retrospective, transversal, descriptive study was done in which we enrolled women with breast cancer and pregnancy from the outpatient clinic of medical oncology of a tertiary care center hospital. Statistical analysis: descriptive statistics.

**Results:** The variables of 15 clinical records were examined, median age  $33.3 \pm 5.5$  years, tobacco use 3/15, oral contraceptives use 2/15, age at first birth  $25.8 \pm 7$  years, breastfed 4/15. The initial medical evaluation was done  $7.5 \pm 7.7$  months after the onset of symptoms, the diagnosis was made with trucut biopsy in 9/15 of patients, excisional biopsy 4/15 and fine needle aspiration biopsy 2/15. Clinical stage was IIA 3/15, IIIA 8/15, IIIB 3/15 and IV 1/15. Six patients were treated with chemotherapy during pregnancy in the second and third trimester and three with surgical treatment. There were no fetal deaths related to treatment. Response to treatment: 8/15 are disease-free, 5/15 progressed to death and 2/15 had bone metastasis.

**Conclusion:** Even major cancer centers have limited experience with breast cancer in pregnancy. Medical and surgical treatment should not be differed. More prospective studies are needed to assess factors related to treatment and prognosis.

**Key words:** Breast cancer, pregnancy, chemotherapy in pregnancy.

## ANTECEDENTES

En México, el cáncer de mama representa la cuarta causa de muerte por neoplasia maligna. En el año 2012 se detectaron 26.6 nuevos casos por cada 100,000 habitantes, con mayor incidencia en el grupo etario de 61 a 64 años y mortalidad de 64% en edades avanzadas.<sup>1</sup>

Se estima que solo 1 de cada 1000 mujeres embarazadas padece cáncer durante la gestación. El cáncer de mama, melanoma y cáncer cervicouterino son las neoplasias que más se diagnostican, seguidas de las neoplasias hematológicas.<sup>2,3</sup> El número estimado de embarazos complicados por cáncer de mama es de 1 por cada 3,000 a 10,000, lo que implica que en Estados Unidos la incidencia anual estimada sea de 3,500 casos y aproximadamente 0.2-3.8% de todos los embarazos en

el continente europeo.<sup>3</sup> El riesgo de cáncer de mama durante el embarazo es de interés particular porque parece existir una relación lineal entre el riesgo de padecer cáncer de mama y la edad de la mujer al momento del primer embarazo a término.<sup>4</sup> La lactancia reduce, de por vida, el riesgo de cáncer de mama. Por cada 12 meses de amamantamiento con leche humana, el riesgo de padecer cáncer de mama se reduce 4.3% y 7% por cada nuevo nacimiento agregado. El riesgo de padecer cáncer de mama cinco años después del parto es de 1.24 en mujeres que sí practicaron la lactancia *versus* 1.64 de las mujeres que no la practicaron.<sup>5</sup> El diagnóstico se establece durante el embarazo o, bien, un año después (cáncer de mama asociado con el embarazo, *PABC*, por sus siglas en inglés *pregnancy associated breast cancer*). La incidencia es de 1.3 en 10,000 nacimientos.<sup>5</sup>



El examen de rutina de la mama durante el embarazo puede dificultarse debido al agrandamiento, proliferación del tejido mamario y aumento de la vascularidad de la mama; en consecuencia, el diagnóstico también es complejo.<sup>6</sup> Con respecto al pronóstico existen revisiones que mencionan la coexistencia de factores pronóstico adversos, como la menor probabilidad de positividad para receptores estrogénicos, incremento de la permeabilidad vascular y, en pequeñas series, incidencia mayor a la esperada de sobreexpresión de 2-HER/neu en los cánceres de mama asociados con el embarazo.<sup>7</sup> Es posible que el retardo en la administración de quimioterapia pueda resultar en un pronóstico más pobre para algunas pacientes diagnosticadas durante el embarazo.<sup>8,9</sup> El objetivo de este estudio es evaluar clínicamente a las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo, puerperio o primer año postparto, que acudieron a la consulta externa de Oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente. Se incluyeron mujeres con diagnóstico de cáncer mama asociado con el embarazo, confirmado mediante estudio histopatológico, en un periodo de dos años.

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama asociado con el embarazo. La información se asentó en una hoja de captura con variables clínicas y demográficas de la paciente, antecedentes de relevancia para cáncer de mama. Se evaluó el estado clínico de la paciente según la estadificación TNM para cáncer de mama y el tratamiento otorgado.

El análisis estadístico se realizó en una base datos y con el programa estadístico SPSS, versión 18.0 (Chicago, IL. USA); se efectuó estadística descriptiva por medio de frecuencias y medidas de tendencia central.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética (R- 2004-1310-41). No fue necesario el consentimiento informado porque los datos se recabaron de los expedientes clínicos.

## RESULTADOS

Se obtuvo información de 15 pacientes con edad promedio de  $33.3 \pm 5.5$ , con índice de masa corporal promedio de  $26.5 \pm 5.0$ , escolaridad expresada en años de  $10.3 \pm 5.2$ . El estado civil de las pacientes fue: casadas 11 de 15, solteras 2 y unión libre 2; escolaridad en las 15 pacientes: nula en 1, primaria completa en 2, secundaria completa en 7 y licenciatura en 5. Ocupación: 10 amas de casa y 5 empleadas. Antecedentes de tabaquismo positivo en 3 y negativo en 12. (Cuadro 1)

Por lo que respecta a los antecedentes heredofamiliares oncológicos de las pacientes 4 de las 15 tenían antecedente de cáncer de mama, 1 cáncer cervico-uterino y otra cáncer gástrico. (Cuadro 2)

**Cuadro 1.** Características clínicas y demográficas de las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n=15
Edad materna (años), promedio ± DE	$33.3 \pm 5.5$
Peso (kg) promedio ± DE	$69.0 \pm 13$
Talla (cm) promedio ± DE	$1.61 \pm 5$
Índice de masa corporal, promedio ± DE	$26.5 \pm 5.0$
Escolaridad (años) promedio ± DE	$10.3 \pm 5.2$

DE: desviación estándar.

**Cuadro 2.** Antecedentes heredo-familiares oncológicos de las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n= 15
Cáncer de mama	4
Cáncer cervicouterino	1
Cáncer gástrico	1

En los antecedentes ginecoobstétricos, la menarquia fue a los  $12.8 \text{ años} \pm 0.9$ ; el inicio de la vida sexual activa a los  $22.4 \text{ años} \pm 5.7$ ; uso de hormonales orales durante  $10 \pm 2.8$  meses; embarazos  $3.6 \pm 2.1$ ; partos  $2.2 \pm 2.3$ ; cesárea  $.8 \pm .9$ ; abortos  $.5 \pm .7$ ; edad al primer embarazo  $25.8 \text{ años} \pm 7.0$ , tiempo transcurrido desde la última citología cervical  $18.0 \pm 12.4$  meses. De las 15 pacientes, 4 habían proporcionado lactancia materna; a 4 les realizaron citología cervical; 2 habían consumido hormonales orales y 15 informaron que se realizaban autoexploración mamaria. (Cuadro 3)

De las características clínicas del padecimiento en las pacientes con cáncer de mama y embarazo

**Cuadro 3.** Antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n= 15
Menarquia (años), promedio ± DE	$12.8 \pm 0.9$
IVSA (años), promedio ± DE	$22.4 \pm 5.7$
Hormonales orales (meses), promedio ± DE	$10.0 \pm 2.8$
Embarazos, promedio ± DE	$3.6 \pm 2.1$
Partos, promedio ± DE	$2.2 \pm 2.3$
Edad al primer embarazo (años), promedio ± DE	$25.8 \pm 7.0$
Intervalo de citología cervical (meses), promedio ± DE	$18.0 \pm 12.4$
Antecedente de lactancia materna, n (%)	4 (26.7)
Hormonales orales, n (%)	2 (13.3)
Autoexploración mamaria, n (%)	15 (100)

razo destaca que su valoración médica inicial se realizó, en promedio, a los  $7.5 \pm 7.7$  meses posteriores al inicio de los síntomas. De las 8 pacientes embarazadas al momento del diagnóstico, la primera consulta médica se efectuó a las  $19.0 \pm 8.7$  semanas de edad gestacional. La valoración oncológica se proporcionó a las  $20.5 \pm 8.8$  semanas de edad gestacional. El tiempo transcurrido entre la primera consulta médica y envío a valoración oncológica fue de  $6.2 \pm 8.9$  semanas. Las semanas de gestación al inicio del tratamiento fueron  $20.6 \pm 9.4$  y al inicio de la quimioterapia  $23.4 \pm 6.3$ . (Cuadro 4). De las otras 7 pacientes, en 1 el diagnóstico se estableció durante el puerperio y en 6 en el transcurso del año posterior al parto. (Datos no mostrados en cuadro).

Los métodos utilizados para corroborar el diagnóstico en 9 pacientes fueron por biopsia trucut; en 4 por biopsia excisional y en 2 por biopsia por aspiración con aguja fina. La etapa clínica se describe en el Cuadro 5 y los marcadores tumorales no se realizaron a todas las pacientes, sólo a 7 para estrógenos, 6 para progestágenos, 8 para Her 2 neu y a 4 para p53.

**Cuadro 4.** Semanas de gestación al inicio de las diferentes intervenciones en las pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n= 15
Valoración* (meses), promedio ± DE	$7.5 \pm 7.7$
Semanas de gestación a la primera consulta, promedio ± DE	$19.0 \pm 8.7$
Semanas de gestación a la valoración oncológica, promedio ± DE	$20.5 \pm 8.8$
Tiempo de evolución**, promedio ± DE	$6.2 \pm 8.9$
Semanas de gestación al recibir tratamiento, promedio ± DE	$20.6 \pm 9.4$
Semanas de gestación con quimioterapia, promedio ± DE	$23.4 \pm 6.3$

\* Tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la consulta médica.

\*\* Tiempo de evolución entre la primera consulta médica y envío a valoración oncológica.



**Cuadro 5.** Herramientas diagnósticas, etapa clínica y marcadores tumorales utilizados para evaluar las lesiones mamarias

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n= 15
Biopsia por aspiración con aguja fina	2/15
Biopsia trucut	9/15
Biopsia excisional	4/15
Etapa II A	3/15
Etapa III A	8/15
Etapa III B	3/15
Etapa IV	1/15
Marcador para estrógenos	7/15
positivo	1/7
Marcador para progestágenos	6/15
positivo	4/6
Marcador Her 2 neu	8/15
positivo	5/8
Marcador p53	4/15
positivo	3/4

Los tipos histológicos correspondieron: 9 a ductal invasor, 3 adenocarcinoma inflamatorio, 1 lobulillar infiltrante, otro para carcinoma medular atípico y otro más para adenocarcinoma no clasificado.

El tratamiento oncológico quirúrgico proporcionado durante la gestación se realizó en 3 de las 15 pacientes y posterior a la gestación en 9; a 11 pacientes se les practicó mastectomía radical modificada y a 1 cuadrandectomía más disección axilar. (Cuadro 6) Se encontró positividad de ganglio en la mitad de las pacientes a quienes se hizo mastectomía radical modificada.

De las 3 pacientes que durante la gestación se trajeron con intervención quirúrgica, a 2 se les realizó tratamiento quirúrgico sin intervención oncológica-médica durante la gestación. La quimioterapia administrada a las 6 pacientes tratadas durante la gestación fue con epirubicina-ciclofosfamida y posterior a la gestación a las 15 pacientes se les administra-

**Cuadro 6.** Tratamiento oncológico quirúrgico a pacientes con cáncer de mama asociado con el embarazo

Variable	Cáncer de mama asociado con el embarazo n= 15
Durante la gestación	3/15
Después de la gestación	9/15
Mastectomía radical modificada	11/15
Cuadrandectomía	1/15

ron: fluoracilo-epirubicina-ciclofosfamida (5), docetaxel-epirubicina (9) epirubicina-ciclofosfamida, (4) carboplatin (1). De las 15 pacientes, 8 recibieron quimioterapia neoadyuvante, 11 se trajeron con quimioterapia adyuvante y 3 con quimioterapia paliativa.

Por lo que respecta a las 8 pacientes a quienes se diagnosticó cáncer de mama durante el embarazo, 6 culminaron con nacimientos a término; 5 mujeres terminaron el embarazo por cesárea y 1 por parto; 1 nacimiento fue pretérmino y fue cesárea por indicación obstétrica y 1 aborto por vía vaginal por legrado uterino instrumentado (datos no mostrados en el cuadro).

## DISCUSIÓN

En México existen pocas investigaciones de cáncer de mama asociado con el embarazo. En general, se cuenta con poca experiencia para tratar este tipo de pacientes, incluso en los grandes centros oncológicos es limitada.

Si bien 20% de las masas palpables encontradas durante la gestación son malignas, el diagnóstico oncológico durante el embarazo es de gran importancia porque genera una gran respuesta emocional en las pacientes y en sus familiares por el incierto pronóstico para la madre y su hijo.<sup>10</sup>

En nuestro estudio la coexistencia de factores de riesgo para cáncer de mama no fue concluyente debido al diseño del estudio transversal descriptivo; no así el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la primera consulta médica, en la que se observó retraso. La mayoría de las pacientes se encontró en un estadio localmente avanzado al momento del diagnóstico, circunstancia que concuerda con lo reportado en la bibliografía.<sup>11</sup>

En este trabajo se observó que la gradación histológica y los receptores hormonales no se realizaron de manera rutinaria, a pesar de estar normado en nuestro país.<sup>12</sup>

El tratamiento quirúrgico que predominó durante y después de la gestación fue la mastectomía radical modificada, que es el tratamiento quirúrgico convencional recomendado durante el embarazo, aunque los datos actuales no contraindican la cirugía conservadora en casos seleccionados, cuando se acompaña de quimioterapia adyuvante.<sup>13</sup>

A partir del segundo trimestre de la gestación se administró quimioterapia (epirrubicina-ciclofosfamida), se evitaron los antimetabolitos y no se registraron pérdidas fetales o malformaciones congénitas en los recién nacidos.<sup>11</sup> Si bien no hay seguimiento de fetos que recibieron quimioterapia durante el embarazo por cáncer de mama sí hay de neoplasias hematológicas.<sup>12</sup>

La vía de terminación del embarazo fue predominantemente la abdominal (cesárea), con justificación obstétrica solo en una paciente por inminencia de parto pretérmino que también concluyó en cesárea; existe la recomendación de determinar la vía del parto con base en las condiciones feto-maternas.<sup>11</sup>

El tiempo óptimo para iniciar la quimioterapia adyuvante durante la gestación no está

debidamente definido. La evidencia de teratogenicidad está limitada al primer trimestre con el uso de antimetabolitos. La combinación de 5-fluoracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida no se utilizó durante la gestación; sin embargo, hay publicaciones previas que señalan que puede proporcionarse durante el segundo o tercer trimestres, sin causar anormalidades neonatales y con buen resultado materno.<sup>14</sup> Puesto que no existen reportes acerca de la administración de taxanos durante la gestación, se recomienda posponerlos hasta el término de la gestación.<sup>13</sup>

Hace poco se desarrolló un modelo matemático que cuantifica el riesgo de pérdida de tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo e indica que una pérdida en la terapia sistémica de 3 a 6 meses incrementa el riesgo de metástasis en 5 a 10%.<sup>15</sup>

En conclusión, durante la gestación la quimioterapia está indicada a partir del segundo trimestre por lo que no hay razón para su retraso. Las guías de atención a la paciente con cáncer de mama gestacional de ESMO (*European Society for Medical Oncology*) tienen recomendaciones específicas para cada subtipo de cáncer de mama.<sup>5</sup>

En términos generales, las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo en estadios I y II tienen la misma supervivencia que las mujeres que no estaban embarazadas al momento del diagnóstico. Los reportes de la bibliografía afirman que la diferencia de la mortalidad entre los casos de PABC y no-PABC son más pronunciadas en mujeres mayores de 35 años de edad diagnosticadas antes de cumplir un año del parto.<sup>16</sup>

## REFERENCIAS

1. Estadística INEGI 2012 Cáncer de mama - <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/mama0.pdf>



2. Peccatori FA, Azim HA, Orecchia R, Hoekstra HJ, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):160-170.
3. Sánchez C, Acevedo F, Medina L, Ibáñez C, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *ecancer* 2014;8:434-441.
4. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: A review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(2):125-134.
5. Doger E, Caliskan E, Mallmann P. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011; 12: 247-255.
6. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, et al. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363(9414):1007-1016.
7. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993;71(8):2499-2506.
8. León-Villalba JC, López-Graniel CM, Lara-Medina F, Calderón G, et al. Cáncer y embarazo: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Rev. Inst. Nac. Cancerol* 1999;45(3):144-152.
9. Petrek, Theriault. Diseases of the breast. Tercera edición. Estados Unidos:Harris J, Williams & Wilkins 2004:1035-1046.
10. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health* 2009;5(3):243-249.
11. Moore HC, Foster RS Jr. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27(6):646-653.
12. Avilés N, Neri. Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. *Clinical lymphoma*, 2001;2:173-177
13. Gobierno Federal. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. México: Secretaría de Salud. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011)
14. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1128-1135.
15. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17(3):855-861.
16. Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):414-418.
17. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirström K, et al. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):183-192.